

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

ZAU

POWERED BY Dialog

**Piperidinyl-alkyl urea deriv. prepn. - by reaction of piperidinyl
alkylamine(s) with isocyanate(s)****Patent Assignee: FAES FAB ESPAN QUIM****Patent Family**

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Week | Type |
|------------------|------|----------|-----------------------|------|----------|--------|------|
| ES 2007808 | A | 19890701 | ES 88985 | A | 19880330 | 198947 | B |
| PT 88093 | A | 19891110 | | | | 198950 | |

Priority Applications (Number Kind Date): ES 88985 A (19880330)**Abstract:**

ES 2007808 A

The derivs. of 4-piperidinyl alkyl urea of formula (I) and their acceptable salts, for use as specific antagonists of the H1 receptors of histamine, are made by reaction of 4-piperidinyl alkyl amines with isocyanates.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8076876

19

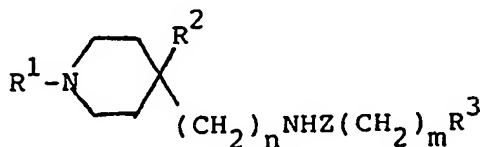
ESPAÑA

A61K 31/445

A6

⑦④ Agente: Isern Cuyás, Maria Luisa

una gran utilidad terapéutica por su actividad como antagonistas específicos de los receptores H₁ de histamina.



I

Venta de fascículos: Registro de la Propiedad Industrial. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

DESCRIPCION

La disponibilidad actual de antihistamínicos H_1 carentes de efectos centrales ha supuesto un gran avance terapéutico y ha suscitado, de nuevo, un interés creciente por el desarrollo de nuevas estructuras que presenten esa peculiaridad. Las enormes diferencias existentes en cuanto a estructura química, especificidad de acción, etc., en los antagonistas H_1 no - sedantes, dificultan la búsqueda de la relación estructura - actividad y parece ser que, hasta el momento, es el azar quien determina que en una molécula confluyan ambas propiedades, antihistamínicas e imposibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, dependiendo esta última de su liposolubilidad.

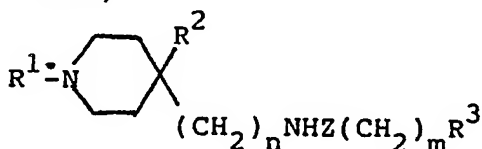
Por otro lado, la mayoría de los clásicos antihistamínicos H_1 presentan también antagonismo serotoninérgico, actividad anticolinérgica y bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos, responsables de determinados efectos colaterales, ligados a la actividad principal, que limitan su propio rendimiento terapéutico.

Por ello la búsqueda de nuevas moléculas antihistamínicas va dirigida a la síntesis de un antagonista H_1 puro que presente mayor afinidad por los receptores periféricos que por los centrales - propiedad que se intensifica si el fármaco muestra dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica - y escasa o nula actividad antagonista de otras aminas biológicas.

Algunos derivados de 4 - piperidinalcanaminas presentan una elevada actividad como antagonistas específicos de los receptores H_1 de histamina.

La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalcanaminas que pueden ser empleados con éxito en el tratamiento de manifestaciones alérgicas.

Las 4 - piperidinalcanaminas se hacen reaccionar con un isocianato, $R^3(CH_2)_m NCO$, resultando derivados de urea, de fórmula general I ($Z = CONH$).



I

El significado de la fórmula general I es el siguiente:

R^1 : representa un radical orgánico alquílico ($C_1 - C_4$) alicíclico ($C_5 - C_6$), alquilheteroarílico o alquilheteroarílico como por ejemplo, metil, etil, isopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2 - feniletil, fenilmetil, 2 - piperidinil - metil, 3 - piperidinil - metil, 4 - piperidinil - metil, 4 - fenil - 4 - hidroxil - butil, etc., así como los correspondientes radicales sustituidos en el anillo aromático por CH_3 , C_2H_5 , $OH.OCH_3$, CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , NO_2 y otros.

$Z = CONH$.

R^2 : representa un grupo hidroxil (OH) o un átomo de hidrógeno (H).

n : puede tomar los valores 0, 1 y 2,

m : puede valer 0, 1 y 2.

R^3 : representa un radical arílico, alquilarílico, alquilheteroarílico o heteroarílico, que puede a su vez poseer sustituyentes en el anillo aromático, como CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OCF_3 , OH , F , Cl , Br , I , NH_2 , NR^4R^5 , $COOH$, $OCOCH_3$, NO_2 (R^4, R^5 - acetil, sulfonil, CH_3 , H).

Así por ejemplo: 4 - clorofenil metil, 4 - metilfenil - metil, 4 - hidroxifenil - metil, 4 - fluorofenil - metil, 4 - acetiloxifenil - metil, 4 - metoxifenil - metil, 3 - clorofenil - metil, 3 - metilfenil - metil, 3 - hidroxifenil - metil, 3 - fluorofenil - metil, 3 - acetiloxifenil - metil, 3 - metoxifenil - metil, 2 - clorofenil - metil, 2 - metilfenil - metil, 2 - hidroxifenil - metil, 2 - fluorofenil - metil, 2 - acetiloxifenil - metil, 2 - metoxifenil - metil, 2 - tiofenometil, 3 - tiofenometil, 2 - tiofenometil, 2 - (3 - tiofenil) - etenil, 2 - furanometil, 3 - furanometil, 2 - piridil - metil, 3 - piridil - metil, 4 - piridil - metil, 2 - fenil - etil, 2 - tiofenil, 3 - tiofenil, 2 - furanil, 3 - furanil, 2 - piridil, 3 - piridil, 4 - piridil, 4 - hidroxifenil, 2 - tiazolil, 5 - tiazolil, 2 - (3 - metil) - tiofenil, 2 - (5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - fenil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilamino) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonil - aminometil) - tiofenil, 5 - (2,4 - dimetil) - tiazolil, y otros. Asimismo R^3 puede tener el significado de un radical carbocíclico o heterocíclico, con mayor o menor insaturación, como por ejemplo: ciclohexil, 1 - ciclohexenil, ciclopentil, 1 - ciclopentenil, 2 - tetrahidrotiofenil, 2 - tetrahidrotiofenil - metil, 2 - tetrahidrofuranil, y otros.

Las 4 - piperidinalcanaminas empleadas en la presente invención son compuestos en su mayor parte suficientemente descritos en la literatura. Algunos de ellos como 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina, 1 - metil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil - piperidina, 1 - (3 - piridil - metil) - 4 - aminopiperidina, etc., no se encuentran descritos en la literatura, pero pueden ser preparados con elevados rendimientos por métodos descritos en la bibliografía, como por ejemplo: N.H. Harper et al. [J. Med. Chem. 7(6), 729 (1964)] o G. Regnier, [Chim. Ther. 3, 185 (1969)] a partir de productos fácilmente asequibles como acrilato de etilo, isopropilamina, metilamina, 3 - aminometil - piridina, etc., que son transformados en las correspondientes 4 - piperidinonas - N - sustituidas. Por reducción de sus oximas se obtienen los derivados de 4 - piperidinaminas ($R^2 = H$) - La reacción entre las 4 - piperidinonas y nitrometano, proceso descrito asimismo en la bibliografía, G. Regnier [Chim. Ther. 174 (1969)] conduce a

4 - hidroxí - 4 - nitrometil - piperidinas, que reducidas mediante Zn/H^+ [Belg. 818.471] proporcionan derivados de 4 - hidroxí - 4 - aminometil-piperidina ($R^2 = OH$).

La reducción de 4 - piperidinonas con $NaBH_4$ y posterior tratamiento del 4 - piperidinol obtenido con cloruro de p - toluensulfonilo y KCN conduce a 4 - cianopiperidinas que son reducidas con $LiAlH_4$ a las correspondientes 4 - piperidinametanaminas como por ejemplo 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinametanamina o 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinametanamina.

Los isocianatos aromáticos o alquilarílicos empleados en la preparación de los compuestos de fórmula I ($Z = CONH$) se obtienen por el procedimiento descrito por H. Ulrich et al. Synthesis, 277 (1979).

La reacción entre isocianatos $R^3(CH_2)NCO$ y 4 - piperidinalcanaminas se efectúa en un disolvente inerte como acetato de etilo, tolueno, éter etílico o tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 20° C y por periodos de tiempo de 1 a 24 h.

Ejemplos

Los ejemplos que se exponen a continuación sirven únicamente para ilustrar la presente invención por lo que pueden ser alterados todos aquellos detalles que no afecten a su contenido

y en ningún caso pueden ser considerados como limitativos de la invención.

Ejemplo 1

N - 4 - HIDROXIFENIL - *N'* - [1 - (2 - FENILETIL) - 4 - PIPERIDINIL] - UREA

Una disolución de 0,11 moles de isocianato de 4 - hidroxifenilo en 150 ml. de acetato de etilo se trata a 20° C, gota a gota, con una disolución de 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinamina (0,11 mol) en 100 ml. de acetato de etilo. La mezcla se agita a 20° C durante 3 - 4 h y el sólido resultante se filtra y se lava con hexano, recristalizando de EtOH - HCl.

Rendimiento en clorhidrato: 55 %. (PF : 148 - 150° C).

Ejemplo 2

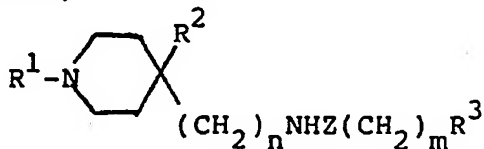
N - 4 - HIDROXIFENIL - *N'* - [1 - (1 - METILETIL) - 4 - PIPERIDINIL] - UREA

Siguiendo un procedimiento totalmente similar al descrito en el ejemplo n° 17 se obtienen el producto citado a partir del isocianato de 4 - hidroxifenilo y 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina.

Rendimiento 50 %. (pF (HCl) : 260 - 2 (d) °C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalquilureas, de fórmula general I,



I

donde:

R^1 es preferentemente un radical alquílico ($\text{C}_1 - \text{C}_4$), alicíclico ($\text{C}_5 - \text{C}_6$) alquilarfílico o alquilheteroarílico, así como los resultantes de la sustitución en el anillo aromático con CH_3 , C_2H_5 , OH , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 y NO_2 , como por ejemplo: metil, etil, propil, isopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2 - feniletil, 2 - piperidinil - metil, 3 - piperidinil - metil, 4 - piperidinil - metil, 4 - fenil - 4 - hidroxil - butil, 4 - metoxifenil - 4 - hidroxil - butil, 4 - metoxifeniletil,

$\text{Z} = \text{CONH}$

n puede valer 0, 1, 2.

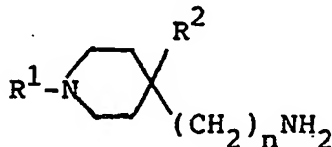
m puede valer 0, 1, 2.

R^2 puede ser OH , H .

R^3 es preferentemente un radical arílico, alquilarfílico, alquilheteroarílico o heteroarílico, así como los resultantes de la sustitución en el anillo aromático con CH_3 , C_2H_5 , OH , OCH_3 , CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , NHCOCH_3 , NHCO_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2CH_3 , NO_2 , COOH , OCOCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y otros. como por ejemplo: 4 - clorofenil - metil, 3 - clorofenilmetil, 2 - clorofenilmetil, 4 - hidroxifenil, 4 - hidroxifenilmetil, 3 - hidroxifenilmetil, 2 - hidroxifenilmetil, 4 - acetiloxifenilmetil, 3 - acetiloxifenilmetil, 2 - acetiloxifenilmetil, 4 - fluorofenilmetil, 3 - fluorofenilmetil, 2 - fluorofenil - metil, 4 - metilfenil - metil, 3 - metilfenil - metil, 2 - metilfenilmetil, 4 - metoxifenil - metil, 3 - metoxifenil - metil, 2 - metoxifenil - metil, 2 - tiofenometil, 3 - tiofenometil, 2 - tiofenometil, 2 - (3 - tiofenil) - etenil, 2 - furanometil, 3 - furanometil, 2 - piridil - metil, 3 - piridilmetil, 4 - piridil - metil, 2 - fenil - etenil, 2 - tiofenil, 3 - tiofenil, 2 - furanil, 3 - furanil, 2 - piridil, 3 - piridil, 4 - piridil, 2 - tiazolil, 5 - tiazolil, 2 - (3 - metil) - tiofenil, 2 - (5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - metil) - tiofenil, 2 - (3 - metoxi - 5 - fenil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilaminometil) - tiofenil, 2 - (3 - metilsulfonilamino) - tiofenil, 5 - (2,4 - dimetil - tiazolil), ciclohexil,

ciclopentil, 1 - ciclohexenil, 1 - ciclo - pentenil, cicl hexilmetil, 1 - (ciclohexenil) - metil, ciclopentilmetil, 1 - (ciclopentenil) - metil, 2 - tetrahidrotiofenil, 2 - tetrahidrofuranil, 2 - tetrahidrotiofenil - metil, 2 - tetrahidrofuranil - metil, 4 - dimetilaminofenil - metil, 4 - aminofenilmetil, 2 - aminofenilmetil, y otros, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula:

$\text{R}^3(\text{CH}_2)_m\text{NCO}$ con una 4 - piperidinalcanamina de fórmula II.



II

2. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, según la reivindicación n° 1, caracterizado porque la reacción entre el isocianato de fórmula:

$\text{R}^3(\text{CH}_2)_m\text{NCO}$ y la 4 - piperidinalcanamina se realiza en el seno de un disolvente anhidro adecuado, como acetato de etilo, tolueno, éter etílico o tetrahidrofureno.

3. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, según la reivindicación n° 1, caracterizado porque los isocianatos que se hacen reaccionar con 4 - piperidinalcanaminas son: 4 - hidroxifenil - isocianato, 3 - hidroxifenil - isocianato, 2 - hidroxifenil - isocianato, 4 - acetiloxifenil - isocianato, 3 - acetiloxifenil - isocianato, 2 - acetiloxifenil - isocianato, 4 - cloro - isocianatometilbenceno, 3 - cloro - isocianatometilbenceno, 2 - cloro - isocianatometilbenceno, 4 - fluoro - isocianatometilbenceno, 3 - fluoro - isocianatometilbenceno, 2 - fluoro - isocianatometilbenceno, 4 - metoxi - isocianatometilbenceno, 3 - metoxi - isocianatometilbenceno, 2 - metoxi - isocianatometilbenceno, 4 - dimetilamino - isocianatometilbenceno, 4 - nitroisocianatometilbenceno, 2 - dimetil - amino - isocianatometilbenceno, 2 - nitro - isocianatometilbenceno, 2 - isocianatometil - tiofeno, 3 - isocianatometil - tiofeno, 4 - hidroxil - isocianatoetilbenceno, 4 - acetiloxil - isocianatoetilbenceno, 2 - isocianatoetenil - tiofeno, 3 - isocianatoetenil - tiofeno, isocianato - ciclohexano, isocianato - ciclopentano, isocianatometil - ciclohexeno, isocianatometil - ciclopenteno, 2 - isocianatometil - tetrahidrotiofeno.

4. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general I, según las reivindicaciones n° 1, 2 y 3, caracterizado porque las 4 - piperidinalcanaminas empleadas son: 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinamina, 1 - fenilmetil - 4 - piperidinamina, 1 - metil - 4 - piperidinamina, 1 - etil - 4 - piperidinamina, 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinamina, 1 - ciclohexil - 4 - piperidinamina, 1 - ciclopentil - 4 - piperidinamina, 1 - (4 - fenilbutil - 4 - hidroxil) - 4 - piperidinamina, 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinametanamina, 1 - fenilmetil - 4

- piperidinametanamina, 1 - metil - 4 - piperidina-
- metanamina, 1 - etil - 4 - piperidinametanamina,
- 1 - (1 - metiletil) - 4 - piperidinametanamina, 1
- ciclohexil - 4 - piperidinametanamina, 1 - ciclo-
- pentil - 4 - piperidinametanamina, 1 - (4 - fenil-
- butil - 4 - hidroxil) - 4 - piperidinametanamina, 1 -
- (2 - feniletil) - 4 - hidroxil - 4 - aminometil - piperi-
- dina, 1 - fenilmetil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil -
- piperidina, 1 - metil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - etil - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - (1 - metiletil) - 4 - hidroxil - 4 -
- aminometil - piperidina, 1 - ciclohexil - 4 - hidroxil
- 4 - aminometil - piperidina, 1 - ciclopentil - 4 -
- hidroxil - 4 - aminometil - piperidina, 1 - (4 - fe-
- nilbutil - 4 - hidroxil) - 4 - hidroxil - 4 - aminometil
- piperidina, 1 - (2 - feniletil) - 4 - piperidinaeta-
- namina, 1 - metil - 4 - piperidinaetanamina, 1 -
- fenilmetil - 4 - piperidinaetanamina, 1 - (1 - meti-
- letil) - 4 - piperidinaetanamina, 1 - ciclohexil - 4 -
- piperidinaetanamina, 1 - ciclopentil - 4 - Pipe-
- ridinaetanamina, 1 - (4 - fenilbutil - 4 - hidroxil)
- 4 - piperidinaetanamina.

5. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula general I, según reivindicación n° 1, caracterizado porque se obtienen

- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- hidroxil - 4 - piperidinil] metil - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] metilurea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (1 - metiletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - (1 - metil - 4 - piperi-
- dinil) - urea.
- N - 4 - hidroxifenil - N' - (1 - fenilmetil - 4 -

piperidinil) - urea.

- N - 4 - hidroxifenil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 -
- fenilbutil) - 4 - Piperidinil] - urea.
- N - (4 - hidroxifenil) - metil - N' - [1 - (2 - feni-
- letil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - clorofenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil)
- 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - fluorofenil) - metil - N' - [1 - (2 - feniletil)
- 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - acetiloxifenil) - metil - N' - [1 - (2 -
- feniletil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - hidroxifenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil
- 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - clorofenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil
- 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - fluorofenil) - metil - N' - [1 - (4 - hidroxil
- 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - acetiloxifenil) - metil - N' - [1 - (4 -
- hidroxil - 4 - fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - 4 - acetiloxifenil - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - 4 - acetiloxifenil - N' - [1 - (4 - hidroxil - 4 -
- fenilbutil) - 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - dimetilaminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil)
- 4 - piperidinil] - urea.
- N - (4 - aminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.
- N - (2 - dimetilaminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil)
- 4 - piperidinil] - urea.
- N - (2 - aminofenil) - N' - [1 - (2 - feniletil) - 4 -
- piperidinil] - urea.

asi como sus sales farmacologicamente aceptables, preferentemente el clorhidrato, bromhidrato, tartrato, citrato y melato.

6. Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 4 - piperidinalquilureas.